

## 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 大 西 俊 範

主論文 1 編

Ambient fine and coarse particles in Japan affect nasal and bronchial epithelial cells differently and elicit varying immune response.

Environmental Pollution 242: 1693-1701, 2018

## 審 査 結 果 の 要 旨

粒子状物質 (Particulate matter ; PM) による健康影響は世界中で大きな問題である。PM には様々な化学成分や生物学的成分が含まれており、一般的に微小粒子と粗大粒子に大別される。疫学的に PM がアレルギー性鼻炎や気管支喘息などの呼吸器・免疫疾患を増悪させると言われているが、それぞれの粒子が上・下気道や免疫系に与える影響の違いや、健康被害を及ぼす成分は解明されていない。また、PM 回収方法にも確立されたものがなく、PM の生体への影響については未だ不明な点が多い。

申請者は、サイクロン技術を用いた新規の PM 回収法 (サイクロン法) を用いることで、粒子そのものを大量に回収することができ、実環境により近い条件で PM による生体反応の評価が可能と考えた。国内 3 地域 (福岡, 埼玉, 横浜) から微小, 粗大粒子を回収し、ヒト鼻腔上皮細胞, ヒト気道上皮細胞, マウス骨髄由来細胞を用いて、細胞活性, サイトカイン産生, 細胞表面分子発現を調べ、上気道, 下気道や免疫系に与える影響の違いや、健康被害を及ぼす PM の構成成分の解明を行った。全地域の両粒子ともヒト鼻腔上皮細胞の細胞活性を低下させたが、IL-6, IL-8 産生誘導は認めなかった。ヒト気道上皮細胞では、細胞活性の低下は示さず、IL-6, IL-8 産生誘導を認めた。マウス骨髄由来細胞に対しては、全地域の両粒子とも細胞活性の低下, IL-6, IL-1 $\beta$  産生誘導、DEC205 (樹状細胞マーカー) 陽性細胞率の上昇を認めた。粒子径の差や地域差はサイトカイン産生において異なる影響を示した。また、従来のフィルター法で採取した PM と比較しサイクロン法で採取した PM はヒト気道上皮細胞において強いサイトカイン産生誘導を認めた。PM 構成成分と生体反応の関連については、Ti や Co などの金属は、埼玉や横浜の PM によって産生誘導された IL-6, IL-8 と正の相関を示した。埼玉や横浜では人為的に発生した成分が健康影響に関与すると考えられた。また、中国で主要なエネルギー源である石炭に豊富に含まれている As や Pb などの金属は、福岡の PM によって産生誘導された IL-1 $\beta$  と正の相関を示したことより、福岡では越境汚染由来の可能性が考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、サイクロン法で採取した微小粒子と粗大粒子が、上・下気道に異なった影響を及ぼし、免疫応答にも関与し、それには粒径や地域による差があることを世界で初めて示した。また、PM 構成成分や発生源を地域ごとに制御することが、健康影響の予防につながると考えられた。これらの点で、医学的価値のある研究と認める。

平成 30 年 11 月 15 日

審査委員 教授 松 田 修 (印)

審査委員 教授 中 屋 隆 明 (印)

審査委員 教授 高 山 浩 一 (印)